



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Actualización en las terapias con células madre
mesenquimales (MSC) en Cirugía Ortopédica y
Traumatología**

**Update on mesenchymal stem cells (MSC) therapies
in Orthopedic Surgery and Traumatology**

Autora: Beatriz Zamora Vidal

Directora: María Isabel Pérez Núñez

Santander, junio de 2020

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	4
1. RESUMEN	5
2. ABSTRACT	6
3. ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	7
4. INTRODUCCIÓN.....	8
4.1. Qué son las células madre mesenquimales	8
4.2. Obtención de células madre mesenquimales.....	8
4.3. Cómo actúan las células madre mesenquimales en la regeneración de tejidos.....	9
5. OBJETIVOS.....	10
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
6.1. Estrategias de búsqueda	10
6.2. Palabras clave.....	11
6.3. Criterios de inclusión.....	11
6.4. Criterios de exclusión	11
6.5. Búsqueda sistemática	12
7. RESULTADOS	22
7.1. Osteoartrosis de rodilla.....	23
7.2. Osteonecrosis.....	25
7.3. Osteotomía tibial.....	26
7.4. Reparación de ligamentos cruzados anterior y posterior.....	26
7.5. Regeneración de cartílago.....	27
7.6. Artrodesis	27
7.7. Lesiones musculares y tendinosas	28
7.8. Tendinopatía rotuliana.....	29

8. DISCUSIÓN.....	31
9. CONCLUSIONES	32
ANEXO	33
BIBLIOGRAFÍA.....	34

AGRADECIMIENTOS

A ti, Maribel, por tu completa dedicación a este proyecto, la eficiente resolución de mis dudas infinitas y por corregirme, instruirme y felicitarme sin descanso. Gracias por tu entusiasmo, paciencia y disponibilidad, a pesar de las circunstancias, por compartir conmigo la pasión por la profesión y por traer al Norte la luz de nuestra tierra.

A Papá y Mamá, por no poner límites a mis sueños y hacer lo imposible por dibujarme unas alas cada día más grandes. Por vuestro sacrificio y apoyo incondicional, por no permitirme tirar la toalla y por ser la voz de la conciencia cuando más lo necesito. Sois mi mayor ejemplo de lucha y superación y me siento orgullosa de todo lo que habéis logrado construir. Si he llegado hasta aquí es gracias a que permanecisteis ahí, aun cuando todos se habían ido.

A Víctor, por estar siempre tan cerca, a pesar de la distancia, por no fallarme y creer en mí, incluso cuando yo dejo de hacerlo. Por sentirte orgulloso de cada paso que doy, aplaudirme y empujarme a llegar cada vez más lejos. Por ser mi mentor, mi compañero de vida y mi mejor amigo. Eres un gran médico y espero serlo yo también algún día.

A mis abuelas y abuelo, por estar presentes sin descanso, intentando recordar las fechas de mis exámenes y encendiendo velas a la Virgen, aunque siempre creísteis que no las necesitaba. Por llevar pacientemente la cuenta atrás desde que me voy hasta que toca volver a vernos, mientras celebráis mis éxitos con mayor alegría que si fuesen propios.

A Ale, por hacerme reír y sacarme de quicio a partes iguales, por ser tan pequeño y tan grande, por molestarme y distraerme continuamente. Eres auténtico, llegarás tan lejos como te propongas y podrás contar conmigo, como yo lo he hecho siempre contigo.

Al resto de mi familia, que me vio marchar de casa con 18 años, pero nunca han permitido que estuviese sola. Por dejarlo todo y salir corriendo cuando regreso, por transmitirme vuestra energía en un abrazo y porque no han faltado vuestras llamadas, felicitaciones y ánimos constantes. Esta carrera de fondo también ha sido vuestra.

A los grandes amigos y amigas que me han acompañado durante este arduo camino, a los que estaban y se quedaron, y a los que llegaron para no irse nunca. Habéis vivido mi crecimiento personal, mi salida del cascarón y mis primeros y últimos pasitos de esta larga carrera; habéis sido aplauso en las victorias y consuelo en las derrotas, convirtiéndoos en mi pequeña familia del Norte. Lo hemos conseguido, juntos y juntas, y aún tenemos una gran celebración pendiente.

A los y las docentes que me han transmitido su vocación y experiencia, me han inculcado su pasión por la curiosidad y la investigación y han insistido fervientemente en la importancia de escuchar y entender al paciente y sus necesidades. Gracias a todos vosotros y vosotras, espero continuar cultivando todas las vertientes de esta bonita profesión.

1. RESUMEN

Introducción Las MSCs derivan de células madre adultas; son multipotentes y ejercen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Tienen la capacidad de diferenciarse y se pueden obtener y cultivar *in vitro*. Todo ello explica el interés creciente en su investigación, con el fin de ayudar en el tratamiento y regeneración de las lesiones músculo-esqueléticas.

Objetivo Realizar una revisión de todos los ensayos clínicos sobre la utilidad de la terapia con MSCs en el ámbito COT, tratando de exponer su prometedor futuro como nexo para realizar la transición desde un abordaje puramente quirúrgico y de reconstrucción a uno de biorregeneración y prevención.

Material y métodos Se ha realizado una búsqueda sistemática entre enero de 2015 y diciembre de 2019, ambos inclusive, en PubMed, Cochrane y Clinical-Key. Los criterios de inclusión fueron ECA publicados en los últimos 5 años, en inglés o español y con, al menos, 6 ítems en la escala de PEDro. Los excluidos fueron aquellos con metodología y procedimiento incorrectos, con objetivos distintos al objeto de estudio de este trabajo, sin las palabras clave seleccionadas, que no pertenecieran al ámbito de COT y/u otros tipos de estudio, como piloto, revisiones sistemáticas o metaanálisis.

Resultados 16 ensayos clínicos han sido incluidos en el análisis; seis de ellos sobre osteoartritis de rodilla, dos de osteonecrosis, uno de reparación de LCA, uno de regeneración de cartílago, dos de artrodesis, tres de patología muscular y tendinosa y uno de tendinopatía rotuliana.

Conclusiones La terapia con MSCs es eficaz y segura en gonartrosis avanzada, defectos condrales aislados, epicondilitis crónica, tendinopatía aquilea recalcitrante y consolidación de artrodesis raquídea. Las investigaciones acerca de su empleo en osteonecrosis y reparación de LCA afirman su seguridad y buena tolerancia, obteniendo resultados hartamente esperanzadores, que requieren de estudios más amplios. Respecto a la consolidación de osteotomías tibiales, pseudoartrosis óseas y tendinopatía rotuliana, los estudios son muy limitados y no concluyentes, con lo que no disponemos de evidencia suficiente para elaborar conclusiones respecto a la utilización de la terapia con MSCs.

Palabras clave *Mesenchymal stem cells; knee osteoarthritis; osteonecrosis; high tibial osteotomy; pseudarthrosis; non union; anterior cruciate ligament; cartilage; arthrodesis; spine arthrodesis; tendon injury; muscular diseases; patellar tendinopathy.*

2. ABSTRACT

Introduction: MSCs are derived from adult stem cells, they are multipotent and exert anti-inflammatory and immunomodulatory effects. They can differentiate and can be obtained and grown in vitro. All this explains the growing interest in his research, to help in the treatment and regeneration of musculoskeletal injuries.

Objectives; Review all clinical trials on the usefulness of MSC therapy in the TOC setting, trying to expose their promising future to make the transition from a purely surgical and reconstruction approach to one of bioregeneration and prevention.

Materials and Methods: A systematic search was carried out between January 2015 and December 2019, inclusive, in PubMed, Cochrane, and Clinical-Key. The inclusion criteria were RCTs published in the last 5 years, in English or Spanish, and with at least 6 items on dePEDro scale. Those with incorrect methodology and procedures, different purpose of this study, without some of the selected keywords, not belonging to the TOC field and/or other types of studies, such as pilots, systematic reviews or meta-analysis, were excluded.

Results: 16 clinical trials have been included in the analysis; six of them on knee osteoarthritis, two for osteonecrosis, one for ACL repair, one for cartilage regeneration, two for arthrodesis, three for muscular and tendon pathology and one for patellar tendinopathy.

Conclusions: MSCs therapy is effective and safe in advanced gonarthrosis, isolated chondral defects, chronic epicondylitis, recalcitrant Achilles tendinopathy, and spine arthrodesis consolidation. Research into its use in osteonecrosis and ACL repair affirm its safety and good tolerance, while obtaining highly hopeful results, require more extensive studies. Regarding the consolidation of tibial osteotomies, pseudoarthrosis, and patellar tendinopathy, the studies are very limited and inconclusive, so we do not have enough evidence to conclude the use of MSC therapy.

Keywords: *Mesenchymal stem cells; knee osteoarthritis; osteonecrosis; high tibial osteotomy; pseudarthrosis; non union; anterior cruciate ligament; cartilage; arthrodesis; spine arthrodesis; tendon injury; muscular diseases; patellar tendinopathy.*

3. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADMSCs: células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo (*adipose derived mesenchymal stem cells*)

BIOF2: formulación bioactiva sin células (*bioactive cell-free formulation*)

COT: cirugía Ortopédica y Traumatología

ECA: ensayo clínico aleatorizado

ESCs: células madre embrionarias (*embryonary stem cells*)

FSCs: células madre fetales (*fetal stem cells*)

G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*)

LCA: ligamento cruzado anterior

MHC: complejo mayor de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*)

MSCs: células madre mesenquimales (*mesenchymal stem cells*)

NK: células *natural killer*

PRP: plasma rico en plaquetas (*platelet-rich plasma*)

SC: célula madre (*stem cell*)

SVF: fracción vascular estromal (*stromal vascular fraction*)

VCAM-1: molécula de adhesión de células vasculares-1 (*vascular cell adhesion molecule*)

VLA-4: antígeno tardío-4 (*very late antigen-4*)

4. INTRODUCCIÓN

4.1. QUÉ SON LAS CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

Alrededor de la década de 1960, se descubrió un grupo de células que tenían la capacidad de diferenciarse en otras de linajes diferentes⁽¹⁾. Desde entonces, se ha investigado mucho sobre ellas y hoy sabemos que existen varios tipos de células madre (SC), cada uno con características diferentes, incluyendo células madre embrionarias (ESC), células madre fetales (FSC), células madre infantiles y células madre adultas, de las cuales derivan las células madre mesenquimales (MSC), que son las que nos ocupan en esta revisión. Existen condicionantes legales, éticos, fisiológicos e inmunológicos en el uso de ESC y FSC, que han limitado su aplicación.

Durante mucho tiempo hubo cierta disparidad en la terminología y clasificación de las células madre, hasta que, en 2006, la Sociedad Internacional de Terapia Celular estableció que las células debían cumplir los siguientes criterios para ser consideradas como MSCs: 1) las células deben ser plastic-adherentes cuando se mantienen en condiciones de cultivo estándar; 2) deben expresar los marcadores CD73, CD90 y CD105, pero no CD34, CD45, CD14, HLA-DR, CD11b o CD19; y 3) deben ser capaces de diferenciarse en osteoblastos, condroblastos y adipocitos *in vitro*.⁽²⁾

4.2. OBTENCIÓN DE MSC

Las MSCs están distribuidas en múltiples localizaciones: en el cordón umbilical, líquido amniótico, placenta, tejido adiposo, líquido sinovial, pulpa dental, *endostium* y *periostium*; recientemente han sido también identificadas en la bursa subacromial en adultos. Por tanto, podrían obtenerse de prácticamente cualquier tejido en el cuerpo; sin embargo, en medicina regenerativa generalmente se extraen de la médula ósea, que tiene un contenido de aproximadamente 1:104 a 1:105 células mononucleares de médula ósea; la prevalencia de las mismas en la circulación periférica es mucho menor, alrededor de 1:108 células mononucleares de sangre periférica.⁽³⁾

La obtención del aspirado de médula ósea es un procedimiento invasivo que requiere anestesia general y puede estar asociado con dolor, malestar y complicaciones. Por ello, una vía potente de investigación en SC es la identificación de agentes que promueven la salida de MSC desde la médula ósea hacia la circulación periférica para facilitar su obtención y aislamiento. El agente más utilizado hasta la fecha es el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) *Filgrastim*, que es una proteína producida de forma natural por el organismo para aumentar la producción de glóbulos blancos. Generalmente se administra mediante inyección subcutánea junto con quimioterapia en pacientes con cáncer hematológico.

Filgrastim actúa interrumpiendo la interacción que implica la molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1) en el estroma vascular y la integrina *4a1* (también conocida como antígeno-4 tardío [VLA-4]) en las células. En consecuencia, las MSCs se movilizan desde el estroma de médula ósea hasta la circulación periférica permitiendo el aislamiento de MSCs en la misma.

4.3. CÓMO ACTÚAN LAS MSC EN LA REGENERACIÓN DE TEJIDOS

Las MSCs poseen propiedades inmunomoduladoras e inmunosupresoras a través de la secreción de citoquinas específicas y, por lo tanto, pueden modular la inflamación tras una lesión. Las MSCs son hipoinmunogénicas y son capaces de evadir el sistema inmunitario huésped. Esto se debe en parte a que expresan moléculas menos importantes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I, lo que evita que sean eliminadas por células Natural Killers (NK). Además, no expresan moléculas MHC de clase II en su superficie celular, lo que, a su vez, les permite evitar la identificación por las células T CD4+ alorreactivas. Por otro lado, las MSC pueden obstaculizar la proliferación y activación de células T mediante la secreción de factores solubles como el factor de crecimiento de hepatocitos, TGF-1, IL-10 y prostaglandina E2. Sin embargo, estas propiedades inmunomoduladoras e inmunosupresoras no se han establecido completamente en las aplicaciones ortopédicas.⁽³⁾

Uno de los problemas relacionados con las terapias regenerativas basadas en células es el riesgo de formación de tumores. Sin embargo, en 2013, Hernigou y su grupo completaron un seguimiento de 12,5 años a 1873 pacientes que recibieron progenitores estromales derivados de médula ósea autóloga, pero no encontraron una diferencia significativa en el aumento de riesgo de cáncer, tanto en las áreas de tratamiento como en los sitios no tratados⁽⁴⁾. Esto sugiere que la aplicación de estas células puede ser segura y no aumenta el riesgo de formación de tumores.⁽⁵⁾

Solo ciertos tejidos y órganos seleccionados son capaces de regenerarse espontáneamente y esta capacidad, además, disminuye con el tiempo. En este contexto surge la investigación con células madre humanas, con el objetivo de solventar la incapacidad de renovación del sistema músculo-esquelético en ciertas patologías.

Las MSCs derivan de células madre adultas; son multipotentes y ejercen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Tienen la capacidad de diferenciarse en múltiples tipos de células del mesénquima, por ejemplo, células endoteliales, osteoblastos, condrocitos, fibroblastos, tenocitos, células musculares lisas vasculares y células musculares. Además, las MSC tienen como ventaja su fácil obtención y cultivo *in vitro*.

Aquí vamos a revisar la aplicación de las MSC a diversas condiciones en traumatología y ortopedia: traumatismos; lesiones musculares, tendinosas, ligamentosas y nerviosas; defectos del cartílago articular y osteoartritis; lesiones meniscales; enfermedad ósea; lesiones de la médula espinal; patología degenerativa discal; pediatría y reparación del manguito rotador.

A pesar de ser una terapia con un futuro prometedor y alentador, se requiere aún una gran labor de investigación adicional para explorar la seguridad y eficacia del tratamiento con MSC en ortopedia, así como aplicaciones en otras especialidades médicas.⁽³⁾

5. OBJETIVOS

En este trabajo se va a realizar una revisión de todos los ensayos clínicos sobre la utilidad de la terapia con células madre mesenquimales en el ámbito de Traumatología y Ortopedia, abordando las patologías más importantes y tratando de exponer su prometedor futuro como nexo para realizar la transición desde un abordaje puramente quirúrgico y de reconstrucción a uno de biorregeneración y prevención.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados (ECA) publicados desde enero 2015 hasta diciembre 2019, en inglés y español, sobre la utilidad de células mesenquimales en Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT).

Para llevar a cabo esta revisión, se ha diseñado una estrategia de búsqueda en las bases de datos empleadas, en las que se han tenido en cuenta el uso de palabras clave y los criterios de inclusión y exclusión de los artículos relacionados.

Esta revisión fue llevada a cabo gracias a la búsqueda bibliográfica realizada desde noviembre de 2019 hasta marzo de 2020.

Los términos que se emplearon para la búsqueda de artículos fueron en su totalidad en inglés mediante MeSH, que ayuda a dar con los mismos por su vocabulario controlado, algunos como *“Mesenchymal Stem Cells”*, *“Knee Osteoarthritis”*, *“Osteonecrosis”*, *“High tibial osteotomy”*, *“Pseudarthrosis”*.

6.1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

En noviembre de 2019 se realiza una búsqueda inicial en PubMed acerca de la terapia con células mesenquimales en Cirugía Ortopédica y Traumatología, introduciendo los términos *“(Orthopedic) OR (Traumatology) AND (Mesenchymal stem cells)”*, en la que aparecen 6195 resultados. En un inicio, para esta búsqueda no se aplica ningún filtro.

Al concluir esta primera búsqueda, se eligen las palabras clave mediante MeSH, y pasamos a una búsqueda sistemática, en las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane y ClinicalKey.

6.2. PALABRAS CLAVE [MeSH]

<i>Mesenchymal Stem Cells</i>	<i>Fractures, Cartilage</i>
<i>Osteoarthritis, Knee/therapy</i>	<i>Cartilage, Articular</i>
<i>Knee Osteoarthritis</i>	<i>Arthrodesis</i>
<i>Osteonecrosis</i>	<i>Arthrodesis/methods</i>
<i>High tibial osteotomy</i>	<i>Arthrodesis/rehabilitation</i>
<i>Pseudarthrosis</i>	<i>Arthrodesis/therapeutic use</i>
<i>Non union</i>	<i>Arthrodesis/therapy</i>
<i>Posterior Cruciate Ligament</i>	<i>Spine arthrodesis</i>
<i>Anterior Cruciate Ligament</i>	<i>Tendon injury</i>
<i>Cartilage</i>	<i>Muscular Diseases</i>
<i>Costal Cartilage</i>	<i>Patellar tendinopathy</i>
<i>Hyaline Cartilage</i>	

6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diseño del estudio: estudios controlados aleatorizados (ECAs), hallados en las bases de datos PubMed, Cochrane y ClinicalKey.
- Fecha de publicación: estudios entre enero 2015 y diciembre 2019.
- Idioma: Estudios realizados tanto en inglés como en español.
- Especie: únicamente estudios en humanos.
- Calidad del artículo: los artículos escogidos se deben caracterizar por la obtención de una puntuación ≥ 6 en la escala de PEDro.

6.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Aquellos que no contengan las palabras clave anteriormente mencionadas.
- Estudios piloto.
- No se ajusten al ámbito de Cirugía Ortopédica y Traumatología (COT).
- Estudios que no aportasen resultados claros o no tuviesen una valoración final (metodología y procedimiento incorrecto).
- Puntuación en la escala de PEDro inferior a 6 puntos para estudios controlados y aleatorizados.
- No se incluyeron otro tipo de estudios, como revisiones sistemáticas o metaanálisis, con el fin de realizar un contacto directo con el artículo original y evitar posibles sesgos.

6.5. BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tras realizar la búsqueda se obtuvieron 6702 artículos, de los cuales, tras pasar los criterios de inclusión y exclusión, se analizaron 24 artículos. A continuación, procedo a ordenar la búsqueda en función de diferentes patologías:

6.5.1. Osteoartrosis de rodilla

Se realiza una búsqueda avanzada en PubMed, para obtener la cantidad de artículos sobre la utilidad de la terapia con células mesenquimales en la osteoartrosis de rodilla. Al buscar el término "Mesenchymal Stem Cells", se utilizó el tesaruro [MeSH] (herramienta para obtener resultados sobre temas médicos) y se agregó a la cadena de búsqueda. Posteriormente, mediante el operador booleano "AND" se introdujo el término "Osteoarthritis, Knee/therapy", quedando de la siguiente manera: "Mesenchymal Stem Cells"[MeSH] AND "Osteoarthritis, Knee/therapy"[Mesh], obteniendo 206 resultados. A continuación, se añadieron los filtros "Species: Humans", "publication dates: 5 years", "Randomized controlled trial" y "free full text", reduciendo así los resultados a 7. De ellos, únicamente 5 son útiles, ya que rechazo uno por ser la actualización de otro anterior, y otro por no adaptarse al tema de estudio⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, la búsqueda en Clinical-Key se realiza utilizando los términos "mesenchymal stem cells", "knee osteoarthritis" y se encuentran 696 artículos. Aplicando los filtros "free full text", "publication dates: 5 years" y "Randomized controlled trial", se reducen a 8 resultados, de los cuales descarto 3 por no adaptarse al tema de estudio. De los 5 restantes, uno de ellos es un análisis *post-hoc* de dos ECAs⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾.

Finalmente, en la base de datos Cochrane se realiza una búsqueda con las palabras clave "Mesenchymal Stem Cells" AND "Knee Osteoarthritis", que devuelve 74 artículos. Añadiendo los filtros "trials" y "custom year range: 2015-2020" y limitado por el grupo Cochrane "Bone, Joint and Muscle Trauma" y "Musculoskeletal", no se obtiene ningún resultado.

PALABRAS CLAVE			BUSCADOR	FILTROS	Nº ESTUDIOS TOTALES	Nº ESTUDIOS ÚTILES
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MeSH]	AND	<i>"Osteoarthritis, Knee/therapy"</i> [Mesh]	PubMed	-	206	-
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MeSH]	AND	<i>"Osteoarthritis, Knee/therapy"</i> [Mesh]	PubMed	Species: Humans", "publication dates: 5 years"; "Randomized controlled trial" y "free full text"	7	5
<i>Mesenchymal Stem Cells</i>		<i>Knee Osteoarthritis</i>	ClinicalKey	-	696	-
<i>Mesenchymal Stem Cells</i>		<i>Knee Osteoarthritis</i>	ClinicalKey	"Full text"; "last 5 years"; "ECA"	8	4
<i>Mesenchymal Stem Cells</i>	AND	<i>Knee Osteoarthritis</i>	Cochrane	-	74	-
<i>Mesenchymal Stem Cells</i>	AND	<i>Knee Osteoarthritis</i>	Cochrane	"trials" y "custom year range: 2015-2020" "Bone, Joint and Muscle Trauma", "Musculoskeletal"	0	0

Tabla 1. Resultados de la búsqueda para osteoartrosis de rodilla.

6.5.2. Osteonecrosis

Mediante PubMed, se realiza una búsqueda con los tesauros [MeSH] "osteonecrosis" y "Mesenchymal Stem Cells", combinados con el boleano "AND", inicialmente sin ningún filtro, obteniendo 128 artículos. A continuación, se aplican los filtros "Species: Humans", "publication dates: 5 years", "Randomized controlled trial" y "full text", recibiendo 2 resultados, uno de los cuales es un análisis retrospectivo⁽¹⁵⁾.

Por su parte, Clinical-Key nos proporciona 418 resultados tras buscar "osteonecrosis, Mesenchymal Stem Cells"; filtrando por "ECA", "últimos 5 años" y "texto completo", se nos devuelven solo 2. Entre ellos, tan solo 1 es útil debido a su contenido, ya que el que excluyo habla sobre implantes dentales⁽¹⁶⁾.

En Cochrane introducimos las palabras clave "osteonecrosis" AND "Mesenchymal Stem Cells" y se nos devuelven 19 resultados. Aplicamos, a continuación, los filtros "trials" y "custom year range: 2015-2020", obteniendo 7, de los cuales tan solo 2 son de libre acceso, pero 1 de ellos no es ECA⁽¹⁷⁾.

PALABRAS CLAVE			BUSCADOR	FILTROS	Nº ESTUDIOS TOTALES	Nº ESTUDIOS ÚTILES
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MESH]	AND	<i>"Osteonecrosis"</i>	PubMed	-	128	-
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MESH]	AND	<i>"Osteonecrosis"</i>	PubMed	Species: Humans", "publication dates: 5 years"; "Randomized controlled trial" y "free full text"	2	1
<i>Mesenchymal stem cells</i>		<i>"Osteonecrosis"</i>	ClinicalKey	-	418	-
<i>Mesenchymal stem cells</i>		<i>"Osteonecrosis"</i>	ClinicalKey	"Full text"; "last 5 years"; "ECA"	2	1
<i>Mesenchymal stem cells</i>	AND	<i>"Osteonecrosis"</i>	Cochrane	-	19	-
<i>Mesenchymal stem cells</i>	AND	<i>"Osteonecrosis"</i>	Cochrane	"trials" y "custom year range: 2015-2020"	7	1

Tabla 2. Resultados de la búsqueda para Osteonecrosis.

6.5.3. Osteotomía tibial

En relación a esta patología, introducimos en el buscador PubMed los términos [MesH] "Mesenchymal stem cell" y "High tibial osteotomy", combinados mediante el boleano "AND" y se nos devuelven 5 resultados. Posteriormente aplicamos los filtros "Species: Humans", "publication dates: 5 years", "Randomized controlled trial" y "full text", y se nos reduce la búsqueda, de esta manera, a 1 artículo. Sin embargo, tengo que rechazarlo por no ser ECA.

Respecto a la búsqueda en Clinical-Key, se obtienen 210 resultados con los términos "high tibial osteotomy", "mesenchymal stem cells", de los cuales ninguno responde a los filtros aplicados.

Por último, en la base de datos Cochrane realizamos la misma búsqueda, obteniendo 6 resultados, de los cuales 3 se adaptan a los filtros "trials" y "custom year range: 2015-2020". Entre ellos, tan solo tengo acceso a 1⁽¹⁸⁾.

PALABRAS CLAVE			BUSCADOR	FILTROS	Nº ESTUDIOS TOTALES	Nº ESTUDIOS ÚTILES
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MESH]	AND	<i>"High tibial osteotomy"</i>	PubMed	-	5	-
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MESH]	AND	<i>"High tibial osteotomy"</i>	PubMed	Species: Humans", "publication dates: 5 years"; "Randomized controlled trial" y "free full text"	1	0
<i>Mesenchymal stem cells</i>		<i>"High tibial osteotomy"</i>	ClinicalKey	-	210	-
<i>Mesenchymal stem cells</i>		<i>"High tibial osteotomy"</i>	ClinicalKey	"Full text"; "last 5 years"; "ECA"	0	0
<i>Mesenchymal stem cells</i>	AND	<i>"High tibial osteotomy"</i>	Cochrane	-	6	-
<i>Mesenchymal stem cells</i>	AND	<i>"High tibial osteotomy"</i>	Cochrane	"trials" y "custom year range: 2015-2020"	3	1

Tabla 3. Resultados de la búsqueda para osteotomía tibial.

6.5.4. Trastornos de la consolidación: pseudoartrosis

En esta ocasión empleamos los términos [Mesh] "mesenchymal stem cells" AND "Pseudarthrosis", obteniendo 14 resultados. Aplicamos los filtros habituales y se nos reduce la búsqueda a 5 artículos, de los cuales ninguno es ECA.

En la misma base de datos realizamos otra búsqueda mediante los términos "non union" y "mesenchymal stem cells", combinados mediante el boleano "AND", obteniendo 446 resultados, que se reducen a un artículo tras aplicar los filtros. Sin embargo, he de rechazarlo por no adaptarse al tema de estudio.

Por su parte, Clinical-Key nos aporta 1 resultado en respuesta a los términos "Pseudarthrosis, mesenchymal stem cells", que rechazo porque no se adapta al tema de estudio.

En esta base de datos, introducimos los términos "non union" y "mesenchymal stem cells", obteniendo 1183 resultados, de los cuales solo 4 se adaptan a los filtros propuestos. Entre ellos, debo rechazarlos todos por no adaptarse al tema de estudio.

En la búsqueda en Cochrane con las palabras clave, mesenchymal stem cells" y "Pseudarthrosis" obtengo 2 resultados, pero ninguno de ellos es posterior a 2015. Por su parte, la búsqueda con los términos "non union" y "mesenchymal stem cells" devuelve 8 resultados, que se reducen a 5 tras aplicar los filtros. De ellos, solo 2 se adaptan al tema de estudio, pero uno de ellos no es ECA. El resultado útil restante no es de libre acceso, con lo que no puedo acceder al mismo.

PALABRAS CLAVE			BUSCADOR	FILTROS	Nº ESTUDIOS TOTALES	Nº ESTUDIOS ÚTILES
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MeSH]	AND	<i>"Pseudarthrosis"</i>	PubMed	-	14	-
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MeSH]	AND	<i>"Pseudarthrosis"</i>	PubMed	Species: Humans", "publication dates: 5 years"; "Randomized controlled trial" y "free full text"	5	0
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MeSH]	AND	<i>"Non union"</i>	PubMed	-	446	-
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MeSH]	AND	<i>"Non union"</i>	PubMed	Species: Humans", "publication dates: 5 years"; "Randomized controlled trial" y "free full text"	1	0
<i>Mesenchymal stem cells</i>		<i>"Pseudarthrosis"</i>	ClinicalKey	"Full text"; "last 5 years"; "ECA"	1	0
<i>Mesenchymal stem cells</i>		<i>"Non union"</i>	ClinicalKey	-	1183	-
<i>Mesenchymal stem cells</i>		<i>"Non union"</i>	ClinicalKey	"Full text"; "last 5 years"; "ECA"	4	0
<i>Mesenchymal stem cells</i>	AND	<i>"Pseudarthrosis"</i>	Cochrane	-	2	-
<i>Mesenchymal stem cells</i>	AND	<i>"Pseudarthrosis"</i>	Cochrane	"trials" y "custom year range: 2015- 2020"	0	0
<i>Mesenchymal stem cells</i>	AND	<i>"Non union"</i>	Cochrane	-	8	-
<i>Mesenchymal stem cells</i>	AND	<i>"Non union"</i>	Cochrane	"trials" y "custom year range: 2015- 2020"	5	0

Tabla 4. Resultados de la búsqueda para pseudoartrosis y retardo en la consolidación.

6.5.5. Reparación de ligamentos cruzados anterior y posterior

Realizo una búsqueda en PubMed con los términos [MeSH] "Posterior Cruciate Ligament" y "Anterior Cruciate Ligament", combinados entre sí con el boleano "OR" y estos, a su vez, con el término "mesenchymal stem cells", mediante el boleano "AND", encontrando 84 resultados. Posteriormente se aplican los filtros "Species: Humans", "publication dates: 5 years", "Randomized controlled trial" y "full text". Obteniéndose, de esta manera, 1 único resultado⁽¹⁹⁾.

En la base de datos Clinical-Key obtengo 330 resultados en la búsqueda de "mesenchymal stem cells", "Anterior Cruciate Ligament", que se reducen a 2 tras aplicar los filtros propuestos, de los cuales rechazo uno por no adaptarse al tema de estudio⁽²⁰⁾.

En la búsqueda en Cochrane, introduzco los términos "(mesenchymal stem cells) AND ((Anterior Cruciate Ligament) OR (posterior cruciate ligament))" y se obtienen 8 resultados, de los cuales solo puedo acceder a 4 (1 de ellos ya citado previamente; los otros 3 los descarto por no adaptarse al tema)⁽¹⁹⁾.

PALABRAS CLAVE					BUSCADOR	FILTROS	Nº ESTUDIOS TOTALES	Nº ESTUDIOS ÚTILES
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MESH]	AND	<i>"Posterior Cruciate Ligament"</i>	OR	<i>"Anterior Cruciate Ligament"</i>	PubMed	-	84	-
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MESH]	AND	<i>"Posterior Cruciate Ligament"</i>	OR	<i>"Anterior Cruciate Ligament"</i>	PubMed	Species: Humans", "publication dates: 5 years"; "Randomized controlled trial" y "free full text"	1	1
<i>Mesenchymal stem cells</i>		<i>"Anterior Cruciate Ligament"</i>			ClinicalKey	-	330	-
<i>Mesenchymal stem cells</i>		<i>"Anterior Cruciate Ligament"</i>			ClinicalKey	"Full text"; "5 years"; "ECA"	2	1
<i>Mesenchymal stem cells</i>	AND	<i>"Posterior Cruciate Ligament"</i>	OR	<i>"Anterior Cruciate Ligament"</i>	Cochrane	-	8	-
<i>Mesenchymal stem cells</i>	AND	<i>"Posterior Cruciate Ligament"</i>	OR	<i>"Anterior Cruciate Ligament"</i>	Cochrane	"Trials" y "custom year range: 2015-2020"	8	1

Tabla 5. Resultados para reparación de ligamentos cruzados anterior y posterior.

6.5.6. Regeneración del cartílago

Se introducen en PubMed los términos [Mesh] "*costal Cartilage*", "*Fractures, Cartilage*", "*Cartilage, Articular*", "*Menisci, Tibial*", "*Growth Plate*", combinados entre sí con el boleano "OR" y estos, a su vez, con el término "*mesenchymal stem cells*", mediante el boleano "AND". Se encuentran de esta forma 1140 resultados, a los cuales aplico los filtros habituales. Así, se obtienen 5 artículos que cumplen todos los criterios, de los cuales tan solo 2 son de acceso gratuito, pero ya estaban previamente citados (osteoartrosis de rodilla) ⁽⁶⁾⁽⁸⁾.

En Clinical-Key, con las palabras clave "*mesenchymal stem cells*", "*Cartilage, Articular*" se obtienen 40 artículos, que filtramos por "ECA", "últimos 5 años" y "texto completo", reduciéndose a 1 artículo, que descarto por no ser ECA.

En Cochrane se realiza una búsqueda con los términos "*mesenchymal stem cells*" y "*Cartilage, Articular*", que devuelve 8 artículos. Se aplican los filtros "trials" y "custom year range: 2015-2020" y se reducen a 6 resultados (2 de ellos previamente citados), de los cuales 2 no se ajustan al tema y 1 no es ECA. Así, me quedo con 3 artículos ⁽⁸⁾⁽⁶⁾⁽²¹⁾.

PALABRAS CLAVE				BUSCADOR	FILTROS	Nº ESTUDIOS TOTALES	Nº ESTUDIOS ÚTILES
<i>Mesenchymal stem cells</i> [Mesh]	AND	<i>"Cartilage"</i>		PubMed	-	1140	-
<i>Mesenchymal stem cells</i> [Mesh]	AND	<i>"Cartilage"</i>	OR	PubMed	Species: Humans", "publication dates: 5 years"; "Randomized controlled trial" y "free full text"	5	2
		<i>"Costal Cartilage"</i> <i>"Fractures, Cartilage"</i> <i>"Cartilage, Articular"</i> <i>"Menisci, Tibial"</i> <i>"Growth Plate"</i>					
<i>Mesenchymal stem cells</i>		<i>"Cartilage, Articular"</i>		ClinicalKey	-	40	-
<i>Mesenchymal stem cells</i>		<i>"Cartilage, Articular"</i>		ClinicalKey	"Full text"; "5 years"; "ECA"	1	0
<i>Mesenchymal stem cells</i>	AND	<i>"Cartilage, Articular"</i>		Cochrane	-	8	-
<i>Mesenchymal stem cells</i>	AND	<i>"Cartilage, Articular"</i>		Cochrane	"trials" y "custom year range: 2015-2020"	6	3

Tabla 6. Resultados de la búsqueda para reparación de cartílago.

6.5.7. Arthrodesis

Se realiza una búsqueda en PubMed con el tesauro [MeSH] y los términos “Arthrodesis”, “Arthrodesis/methods”, “Arthrodesis/rehabilitation”, “Arthrodesis/therapeutic use”, “Arthrodesis/therapy”, combinados entre sí con el boleano “OR” y estos, a su vez, con el término “mesenchymal stem cells”, mediante el boleano “AND”. Se encuentran 114 artículos, a los cuales se aplican los filtros “Species: Humans”, “publication dates: 5 years”, “Randomized controlled trial” y “full text”, obteniendo 1 resultado⁽²²⁾.

Por otro lado, realizamos en esta misma base de datos la búsqueda del término “spine arthrodesis”, por ser la columna la indicación más frecuente de esta técnica, combinado mediante el boleano “AND” con el tesauro [MeSH] y las palabras clave “mesenchymal stem cells”, obteniendo 94 resultados. Entre ellos, tan solo uno es ECA, pero no se ajusta al filtro de “publication dates: 5 years”.

Se emplean los términos “mesenchymal stem cells” y “Arthrodesis” también en Clinical-Key, encontrando el mismo artículo⁽²²⁾.

Se introduce, por otro lado, también en este mismo buscador, los términos “spine arthrodesis” y “mesenchymal stem cells”, obteniendo 144 resultados, reduciéndolos a 1 tras aplicar los filtros⁽²³⁾.

En cambio, la búsqueda en Cochrane con las palabras clave “mesenchymal stem cells” y “arthrodesis”, nos devuelve 2 resultados, de los cuales solo tengo acceso a 1. En cuanto a la búsqueda con los términos “spine arthrodesis” y “mesenchymal stem cells”, no obtiene ningún resultado⁽²⁴⁾.

PALABRAS CLAVE				BUSCADOR	FILTROS	Nº ESTUDIOS TOTALES	Nº ESTUDIOS ÚTILES
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MeSH]	AND	<i>"Atrhodesis"</i>		PubMed	-	114	-
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MeSH]	AND	<i>"Atrhodesis"</i>	OR	PubMed	Species: Humans", "publication dates: 5 years"; "Randomized controlled trial" y "free full text"	1	1
		<i>"Arthrodesis/therapeutic use"</i>					
		<i>"Arthrodesis/therapy"</i>					
		<i>"Arthrodesis/methods"</i>					
		<i>"Arthrodesis/rehabilitation"</i>					
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MeSH]	AND	<i>"Spine Atrhodesis"</i>		PubMed	-	94	-
<i>Mesenchymal stem cells</i> [MeSH]	AND	<i>"Spine Atrhodesis"</i>		PubMed	Species: Humans", "publication dates: 5 years"; "Randomized controlled trial" y "free full text"	0	0
<i>Mesenchymal stem cells</i>		<i>"Atrhodesis"</i>		ClinicalKey	"Full text"; "5 years"; "ECA"	1	1
<i>Mesenchymal stem cells</i>		<i>"Spine atrhodesis"</i>		ClinicalKey	-	144	-
<i>Mesenchymal stem cells</i>		<i>"Spine atrhodesis"</i>		ClinicalKey	"Full text"; "5 years"; "ECA"	1	1
<i>Mesenchymal stem cells</i>	AND	<i>"Atrhodesis"</i>		Cochrane	"trials" y "custom year range: 2015-2020"	2	1
<i>Mesenchymal stem cells</i>	AND	<i>"Spine atrhodesis"</i>		Cochrane	-	0	0

Tabla 7. Resultados de la búsqueda para artrodesis.

6.5.8. Lesiones tendinosas y musculares

En Pubmed se realiza una búsqueda avanzada con los términos [MeSH] “tendon injury” y “Muscular Diseases”, combinados entre sí mediante el boleano “OR”, y estos, a su vez, con el término “mesenchymal stem cells”, mediante el boleano “AND”. El resultado son 42 artículos. A continuación se aplican los filtros “Species: Humans”, “publication dates: 5 years”, “Randomized controlled trial” y “full text” y se nos devuelven 3 resultados⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

La búsqueda en ClinicalKey realizada, en este caso, con las palabras clave “Mesenchymal stem cells” y “muscular Diseases”, obtiene 622 resultados, los cuales, filtrados de la misma manera que el resto, se reducen a 1, que se rechaza por no adaptarse al tema de estudio.

En esta misma base de datos, se realiza una nueva búsqueda con las palabras clave “Mesenchymal stem cells” y “tendon injury”, encontrando 131 resultados. Se aplican los filtros habituales y se reducen a 2 artículos, que no se adaptan al tema de estudio.

Por su parte, empleando los mismos términos en Cochrane, obtenemos 414 resultados. Tras filtrarlos, se reducen a 22, de los cuales rechazo 14 por no adaptarse al tema de estudio, y 1 por no ser ECA. De los 7 restantes, ninguno de ellos es de libre acceso.

PALABRAS CLAVE					BUSCADOR	FILTROS	Nº ESTUDIOS TOTALES	Nº ESTUDIOS ÚTILES
Mesenchymal stem cells [Mesh]	AND	“Tendon injury”	OR	“Muscular Diseases”	PubMed	-	42	-
Mesenchymal stem cells [Mesh]	AND	“Tendon injury”	OR	“Muscular Diseases”	PubMed	Species: Humans”, “publication dates: 5 years”; “Randomized controlled trial” y “free full text”	3	3
Mesenchymal stem cells				“Muscular Diseases”	ClinicalKey	-	622	-
Mesenchymal stem cells				“Muscular Diseases”	ClinicalKey	“Full text”; “last 5 years”; “ECA”	1	0
Mesenchymal stem cells				“Tendon injury”	ClinicalKey	-	131	-
Mesenchymal stem cells				“Tendon injury”	ClinicalKey	“Full text”; “last 5 years”; “ECA”	2	0
Mesenchymal stem cells	AND			“Muscular diseases”, “Tendon injury”	Cochrane	-	414	-
Mesenchymal stem cells	AND			“Muscular diseases”, “Tendon injury”	Cochrane	“trials” y “year range: 2015-2020”	22	0

Tabla 8. Resultados de la búsqueda para lesiones tendinosas y musculares.

6.5.9. Tendinopatía rotuliana

Se emplean en PubMed los términos “patellar tendinopathy” y “mesenchymal stem cells”, combinados por el boleano “AND”, obteniendo 1 resultado, que rechazo por no ser ECA.

Por su parte, en ClinicalKey empleamos también los términos “patellar tendinopathy ” y “mesenchymal stem cells”, obteniendo 89 resultados, de los cuales solo 1 es ECA. He de rechazarlo por no ser de libre acceso.

Finalmente, la búsqueda en Cochrane con los mismos términos nos devuelve 2 resultados, de los cuales solo 1 es ECA⁽²⁸⁾.

PALABRAS CLAVE			BUSCADOR	FILTROS	Nº ESTUDIOS TOTALES	Nº ESTUDIOS ÚTILES
Mesenchymal stem cells [Mesh]	AND	“Patellar tendinopathy”	PubMed	-	1	0
Mesenchymal stem cells		“Patellar tendinopathy”	ClinicalKey	-	89	-
Mesenchymal stem cells		“Patellar tendinopathy”	ClinicalKey	“Full text”; “publication dates: 5 years”; “ECA”	1	0
Mesenchymal stem cells	AND	“Patellar tendinopathy”	Cochrane	“trials” y “custom year range: 2015-2020”	2	1

Tabla 9. Resultados de la búsqueda para tendinopatía patelar.

7. RESULTADOS

Tras realizar la búsqueda, la calidad de los artículos controlados y aleatorizados fue evaluada mediante la escala de de PEDro (Tabla 10). Para que un estudio pase a formar parte de esta revisión debe cumplir, al menos, 7 ítems de los 10 máximos a los que puede optar (el criterio 1 no computa en la puntuación total).

Los puntos de dicha escala, solo se otorgan cuando el criterio se cumple claramente. Si después de una lectura exhaustiva del estudio no se cumple algún criterio, no se debería otorgar la puntuación para ese criterio.

Los resultados importantes son aquellos que proporcionan la medida primaria de la eficacia (o ausencia de eficacia) de la terapia. En muchos estudios, se utiliza más de una variable.

En algunos artículos se especifica la evidencia científica según los niveles de evidencia científica y recomendaciones para la práctica clínica según la *Agency for Healthcare Research and Quality* (Ver ANEXOS)

CRITERIOS	SÍ	NO
1. Criterios de elegibilidad fueron especificados	1	0
2. Sujetos fueron ubicados aleatoriamente en grupos	1	0
3. La asignación a los grupos fue encubierta.	1	0
4. Los grupos tuvieron una línea de base similar en los indicadores de pronóstico más importante.	1	0
5. Hubo enmascaramiento para todos los sujetos.	1	0
6. Hubo enmascaramiento para todos los terapeutas que administraron la intervención.	1	0
7. Hubo cegamiento de todos los asesores que midieron al menos un resultado clave.	1	0
8. Las mediciones de al menos un resultado clave fueron obtenidos en más del 85% de los sujetos inicialmente ubicados en los grados.	1	0
9. Todos los sujetos medidos en los resultados recibieron el tratamiento o condición de control tal como se les asignó o, si no fue este el caso, los datos de al menos uno de los resultados clave fueron analizados con intención de tratar.	1	0
10. Los resultados de comparaciones estadísticas entre grupos fueron reportados en al menos un resultado clave.	1	0
11. El estudio provee puntos y mediciones de variabilidad para al menos un resultado clave.	1	0

Tabla 10. Escala de Pedro

7.1. Osteoartrosis de rodilla (tabla 12)

El ítem 1 se relaciona con la validez externa (“generalizabilidad” o “aplicabilidad”) y es cumplido por todos ellos, excepto uno⁽⁹⁾, donde los criterios de elegibilidad no fueron especificados

Los criterios 2-3 son “de eliminación”: todos fueron ubicados aleatoriamente en grupos; en tres de ellos⁽⁷⁾⁽⁹⁾⁽¹⁴⁾, no se indica que la asignación a los grupos sea encubierta.

Las cuatro siguientes preguntas son “de detalle”: en todos ellos, salvo uno⁽⁹⁾, los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes. Respecto al enmascaramiento, tres de los artículos son ciego simple⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾; en cuatro de ellos, tanto investigadores como pacientes desconocían los grupos de tratamiento⁽¹⁰⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾; tan solo uno de ellos fue triple ciego⁽¹¹⁾; finalmente, uno de los artículos⁽⁹⁾ no proporciona datos para conocer el tipo de enmascaramiento.

Por su parte, el criterio 8 no se cumple en tres de los casos: dos de ellos⁽⁶⁾⁽⁷⁾ porque se no especifica en ningún momento la n inicial, necesaria para adquirir este punto; en el otro artículo⁽¹³⁾, la primera artroscopia de control solo se realiza a 57 pacientes de los 80 iniciales, que no llega al 85% necesario.

La pregunta 9 hace referencia al análisis por intención de tratar, que solo se realiza en 3 de los artículos⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾⁽¹²⁾.

Finalmente, los ítems 10 y 11 indican si la información estadística aportada por los autores permite interpretar los resultados de forma adecuada: tan solo en uno de artículos⁽¹³⁾ los resultados se expresan mediante comparaciones estadísticas, pero no incluyen medidas de variabilidad. En otro⁽⁶⁾, el estudio resulta no concluyente, por lo que no se exponen los resultados.

OSTEOARTROSIS DE RODILLA		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
	Freitag J. et al. (2015) ⁽⁶⁾	✓	✓	✓	✓	×	×	✓	×	×	×	×	4
	Freitag J. et al. (2019) ⁽⁷⁾	✓	✓	×	✓	×	×	✓	×	×	✓	✓	5
	Delgado-Enciso I. et al. (2018) ⁽⁸⁾	✓	✓	✓	✓	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	8
	Lamo-Espinosa et al. (2018) ⁽⁹⁾	×	✓	×	×	×	×	×	✓	×	✓	✓	3
	Gupta PK. et al. (2016) ⁽¹⁰⁾	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	9
	Emadedin M. et al. (2018) ⁽¹¹⁾	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓	9
	Louis ML. et al. (2018) ⁽¹²⁾	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	9
	Koh Y-G et al. (2016) ⁽¹³⁾	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	×	×	✓	×	6
	Shadmanfar S. et al. (2018) ⁽¹⁴⁾	✓	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓	8

Tabla 12. Escala de PEDro para los artículos seleccionados para Osteoartrosis de rodilla.

De esta manera, quedan excluidos tres artículos. A continuación, me dispongo a ampliar los resultados de los restantes.

<p>Louis ML. et al. (2018)⁽¹²⁾ N= 54</p> <p>Nivel de evidencia: II</p> <p>Conclusiones: una inyección de plasma rico en plaquetas (PRP) ofrece una mejoría clínica significativa en comparación con ácido hialurónico.</p>	<p>Koh Y-G et al. (2016)⁽¹³⁾ N= 80</p> <p>Nivel de evidencia: II</p> <p>Conclusiones: comparando el empleo de ADMSC en una microfractura respecto a la curación espontánea de la misma, se obtienen mejoras significativas, tanto radiológicas como clínicas, sin cambios respecto a la calidad de vida, en rodillas con defectos superiores a 3cm².</p>	<p>Gupta PK. et al. (2016)⁽¹⁰⁾ N= 60</p> <p>Conclusiones: Stempeucel® intraarticular es segura. Parece que una dosis de veinticinco millones de células puede ser la más efectiva para la reducción del dolor, pero se requieren ensayos clínicos con una n mayor para demostrarlo.</p>
<p>Shadmanfar S. et al. (2018)⁽¹⁴⁾ N= 30</p> <p>Conclusiones: la implantación intraarticular de MSC en artritis de rodilla parece ser segura y bien tolerada, además de sugerir una tendencia hacia la eficacia clínica. Parece que estos resultados podrían justificar nuevas investigaciones, ampliando el número de pacientes con artritis reumatoide.</p>	<p>Delgado-Enciso I. et al. (2018)⁽⁸⁾ N= 24</p> <p>Conclusiones: BIOF2 intraarticular no mostró diferencias significativas con respecto a la artroplastia para el tratamiento de la osteoartrosis severa de rodilla.</p>	<p>Emadedin M. et al. (2018)⁽¹¹⁾ N= 47</p> <p>Conclusiones: la implantación intraarticular de 40x10⁶ MSCs autólogas en pacientes con osteoartrosis de rodilla demuestra un alivio significativamente relevante del dolor respecto a placebo. Se recomienda hacer estudios con un seguimiento más prolongado y una población más amplia.</p>

7.2. Osteonecrosis (tabla 13)

El ítem 1 se relaciona con la validez externa (“generalizabilidad” o “aplicabilidad”) y es cumplido por todos ellos.

Los criterios 2-3 son “de eliminación”: todos ellos fueron ubicados aleatoriamente en grupos, excepto uno⁽¹⁷⁾, ya que se trataban con cirugía las caderas con menor extensión de osteonecrosis según RMN, mientras que en la contralateral se inyectaban MSC; tan solo uno de ellos especifica que la asignación a los grupos sea encubierta⁽¹⁶⁾.

Las cuatro siguientes preguntas son “de detalle”: en todos ellos, los grupos fueron similares al inicio en relación a los indicadores de pronóstico más importantes. Respecto a los ítems 5-7, uno de los artículos es un doble ciego⁽¹⁶⁾; los dos restantes⁽¹⁷⁾⁽¹⁵⁾ no mencionan el tipo de enmascaramiento que se empleó.

Por su parte, el criterio 8 no se cumple en uno de los casos⁽¹⁶⁾, donde se especifica el número inicial de sujetos, pero no el final. Sin embargo, la pregunta 9, que hace referencia al análisis por intención de tratar, se realiza en dos⁽¹⁶⁾⁽¹⁵⁾ de los tres artículos.

Finalmente, los ítems 10 y 11 indican si la información estadística aportada por los autores permite interpretar los resultados de forma adecuada: tan solo en uno de artículos⁽¹⁶⁾ los resultados se expresan mediante comparaciones estadísticas, pero no incluyen medidas de variabilidad.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
OSTEONECROSIS	Ciapetti G. et al. (2016) ⁽¹⁵⁾	✓	✓	×	✓	×	×	×	✓	✓	✓	✓	6
	Tabatabaee RM. et al. (2015) ⁽¹⁶⁾	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	×	✓	✓	×	7
	Hernigou P. et al. (2018) ⁽¹⁷⁾	✓	×	×	✓	×	×	×	✓	×	✓	✓	4

Tabla 13. Escala de PEDro para los artículos seleccionados para Osteonecrosis.

De esta manera, el resultado son dos artículos, que procedo a ampliar:

Ciapetti G. et al. (2016)⁽¹⁵⁾

N= 14

Conclusión: parece que la disminución de la PO₂ afecta al comportamiento de las MSCs, estimulando la regeneración ósea en pacientes con osteonecrosis de la cabeza del fémur. Sin embargo, el fracaso de la terapia en un 20% de los casos, sugiere la coexistencia de otros factores extrínsecos en algunos pacientes, que precisarán estudios más amplios.

Tabatabaee RM. et al. (2015)⁽¹⁶⁾

N= 28

Conclusión: la implantación de MSCs enriquecidas con células mononucleares, unida a cirugía de descompresión central, parece ser eficaz en las primeras etapas de osteonecrosis de la cabeza del fémur.

7.3. Osteotomía tibial (tabla 14)

En este artículo⁽¹⁸⁾ no se menciona el tipo de enmascaramiento del estudio, por lo que no puede cumplir los criterios 5-7. Por otro lado, se pierden 12 pacientes, que no se analizan por intención de tratar, y los resultados no se aportan como medidas de variabilidad, ni tampoco los representan gráficamente.

OSTEOTOMÍA TIBIAL		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
	Kim Y. S. et al (2020) ⁽¹⁸⁾	✓	✓	✓	✓	×	×	×	✓	×	✓	×	5

Tabla 14. Escala de PEDro para los artículos seleccionados para osteotomía tibial.

El artículo queda excluido del estudio.

7.4. Reparación de ligamentos cruzados anterior y posterior (tabla 15)

El ítem 1, que se relaciona con la validez externa, es cumplido por ambos artículos.

Respecto a los criterios 2-4, uno de los artículos⁽²⁰⁾ fue un estudio aleatorizado en función de odds, por lo que no se puede asegurar que la distribución fuera al azar, ni que ambos grupos fueran similares al inicio; tampoco se alude a que esta aleatorización fuese oculta.

En cuanto al enmascaramiento, uno de los artículos es un doble ciego⁽¹⁹⁾, mientras que el otro⁽²⁰⁾ es ciego simple.

Por su parte, el criterio 8 no se cumple en uno de los casos⁽¹⁹⁾, donde se pierden 7/17 participantes, con lo que no se pueden aportar los resultados de al menos el 85% de ellos y, además, no se analizan por intención de tratar (criterio 9). En cuanto al otro artículo⁽²⁰⁾, los sujetos que abandonan el estudio tampoco se analizan por intención de tratar.

Finalmente, respecto los ítems 10-11, los datos de uno de los artículos⁽²⁰⁾ no se expresan como medidas de variabilidad, sólo como comparaciones estadísticas.

REPARACIÓN LIGAMENTOS CRUZADOS		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
	Wang Y. et al (2017) ⁽¹⁹⁾	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	×	×	✓	✓	7
	Zhang C. et al (2018) ⁽²⁰⁾	✓	×	×	×	×	×	✓	✓	×	✓	×	3

Tabla 15. Escala de PEDro para los artículos seleccionados para reparación de ligamentos cruzados.

De esta manera, queda excluido del estudio uno de los artículos. El otro se expone a continuación.

Wang Y. et al (2017)⁽¹⁹⁾

N= 17

Conclusión: MSCs alogénicas inmuno-seleccionadas intraarticulares, tras la reconstrucción del LCA, son seguras y bien toleradas. Parece haber evidencia preliminar de la eficacia en la mejoría clínica en comparación con la monoterapia con ácido hialurónico, pero se precisan estudios ampliados.

7.5. Regeneración de cartílago (tabla 16)

Este artículo⁽²¹⁾ cumple todos los ítems, salvo el enmascaramiento de los pacientes y terapeutas, ya que se trata de un ciego simple.

REGENERACIÓN DE CARTÍLAGO		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
	Akgun I. et al. (2015) ⁽²¹⁾	✓	✓	✓	✓	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	8

Tabla 16. Escala de PEDro para los artículos seleccionados para regeneración de cartílago.

Akgun I. et al. (2015)⁽²¹⁾

N= 14

Conclusión: la terapia con MSCs se puede emplear de manera efectiva y segura; además, favorece potencialmente la aceleración de la regeneración condral de rodilla, pero se necesita un estudio ampliando la cohorte y seguimiento a largo plazo, para obtener mayores evidencias.

7.6. Artrodesis (tabla 17)

El ítem 1 se relaciona con la validez externa (“generalizabilidad” o “aplicabilidad”) y es cumplido por todos ellos.

Los criterios 2-3 son “de eliminación”: todos ellos fueron ubicados aleatoriamente en grupo, pero uno de ellos⁽²²⁾ no especifica el procedimiento seguido para la aleatorización, no pudiendo asegurar, por tanto, que fuese encubierta.

Las cuatro siguientes preguntas son “de detalle”: en dos de ellos⁽²²⁾⁽²⁴⁾, no se especifica si hay o no diferencias significativas iniciales entre los dos grupos. Respecto a los ítems 5-7, uno de los artículos es un doble ciego⁽²⁴⁾; en otro⁽²³⁾, solo se especifica el desconocimiento de los grupos por parte de los evaluadores; en el artículo restante⁽²²⁾, no hay mención en ningún momento al tipo de enmascaramiento empleado.

Por su parte, el criterio 8 no se cumple en uno de los casos⁽²²⁾, donde no se especifica el tamaño muestral. La pregunta 9, que hace referencia al análisis por intención de tratar, tan solo se realiza en uno de los artículos⁽²³⁾.

Finalmente, los ítems 10 y 11 indican si la información estadística aportada por los autores permite interpretar los resultados de forma adecuada: todos ellos⁽²²⁾⁽²⁴⁾⁽²³⁾ incluyen comparaciones estadísticas, pero ninguno expresa los resultados como medidas de variabilidad.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
ARTRODESIS	Coetzee J. C. et al. (2016) ⁽²²⁾	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	✓	×	2
	Myerson C. L. et al. (2019) ⁽²⁴⁾	✓	✓	✓	×	✓	×	✓	✓	×	✓	×	6
	Hart R. et al. (2014) ⁽²³⁾	✓	✓	✓	✓	×	×	✓	✓	✓	✓	×	7

Tabla 17. Escala de PEDro para los artículos seleccionados para artrodesis.

Así, el resultado son dos artículos:

Myerson C. L. et al. (2019)⁽²⁴⁾

N= 125

Nivel de evidencia: I

Conclusión: el uso de células mesenquimales derivadas de tejido adiposo (ACBM) demostró tasas más bajas de pseudoartrosis en pacientes intervenidos por artrodesis subtalar, en comparación con autoinjerto.

Hart R. et al. (2014)⁽²³⁾

N= 80

Conclusión: la combinación de concentrado de médula ósea con aloinjerto, es una opción efectiva para mejorar la cicatrización de artrodesis posterolateral.

7.7. Lesiones tendinosas y musculares (tabla 18)

El ítem 1 se relaciona con la validez externa (“generalizabilidad” o “aplicabilidad”) y es cumplido por todos ellos⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

Los criterios 2-3 son “de eliminación”: dos artículos⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾ fueron ubicados aleatoriamente en grupos, pero uno de ellos no comenta si esta se hizo de manera encubierta o por una persona independiente. El artículo restante⁽²⁷⁾ se trata de un estudio piloto, en el que no especifica si hay aleatorización y, por tanto, tampoco si esta fue o no oculta.

Las cuatro siguientes preguntas son “de detalle”: en uno de ellos⁽²⁵⁾, se realizó una aleatorización simple, con lo que no se puede asegurar que los dos grupos sean similares al principio, y en ningún momento especifican que así fuera. Respecto al enmascaramiento, dos artículos⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾ son doble ciego, mientras que el otro⁽²⁷⁾ es ciego simple.

Por su parte, los criterios 8 y 9 se cumplen en los tres casos⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

Finalmente, en cuanto a los ítems 10 y 11, todos ellos⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾ incluyen comparaciones estadísticas, y tan solo uno⁽²⁵⁾ no expresa los resultados como medidas de variabilidad.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
LESIONES TENDINOSAS Y MUSCULARES	Lamas J. R. et al. (2019) ⁽²⁵⁾	✓	✓	×	×	✓	×	✓	✓	✓	✓	×	6
	Uselli F. G. et al. (2018) ⁽²⁶⁾	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	10
	Lee S. Y. et al. (2015) ⁽²⁷⁾	✓	×	×	✓	×	×	✓	✓	✓	✓	✓	6

Tabla 18. Escala de PEDro para los artículos seleccionados para lesiones tendinosas y musculares.

<p>Uselli F. G. et al. (2018)⁽²⁶⁾</p> <p>N= 44</p> <p>Nivel de evidencia: I</p> <p>Conclusión: tanto PRP como fracción vascular estromal (SVF) fueron tratamientos seguros y efectivos para la tendinopatía de Aquiles recalcitrante, aunque los pacientes tratados con SVF obtuvieron resultados más rápidos.</p>	
<p>Lamas J. R. et al. (2019)⁽²⁵⁾</p> <p>N= 13</p> <p>Nivel de evidencia: I</p> <p>Conclusión: ensayo clínico preliminar no concluyente sobre el uso de MSCs en las tendinopatías de manguito rotador. Se proponen nuevos estudios con enfoques distintos.</p>	<p>Lee S. Y. et al. (2015)⁽²⁷⁾</p> <p>N= 12</p> <p>Conclusión: primer ensayo clínico para el uso de MSCs alogénicas en el tratamiento de epicondilitis crónica, con resultados satisfactorios de eficacia y seguridad para la mejora del dolor y recuperación funcional.</p>

7.8. Tendinopatía rotuliana (tabla 19)

Este artículo⁽²⁸⁾ consiste en un estudio doble ciego, en el cual no se menciona si existe homogeneidad inicial en los grupos (criterio 4). Además, no se especifica la n final de la que se aportan los resultados, con lo que no puede cumplir el criterio 8.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
TENDINOPATÍA ROTULIANA	Rodas G. et al. (2019) ⁽²⁸⁾	✓	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓	✓	✓	7

Tabla 19. Escala de PEDro para los artículos seleccionados para tendinopatía rotuliana.

<p>Rodas G. et al. (2019)⁽²⁸⁾</p> <p>N= 20</p> <p>Conclusión: estudio no concluyente sobre el uso de MSCs en tendinopatía rotuliana, que anima a realizar un estudio ampliado, con un tamaño muestral mayor.</p>
--

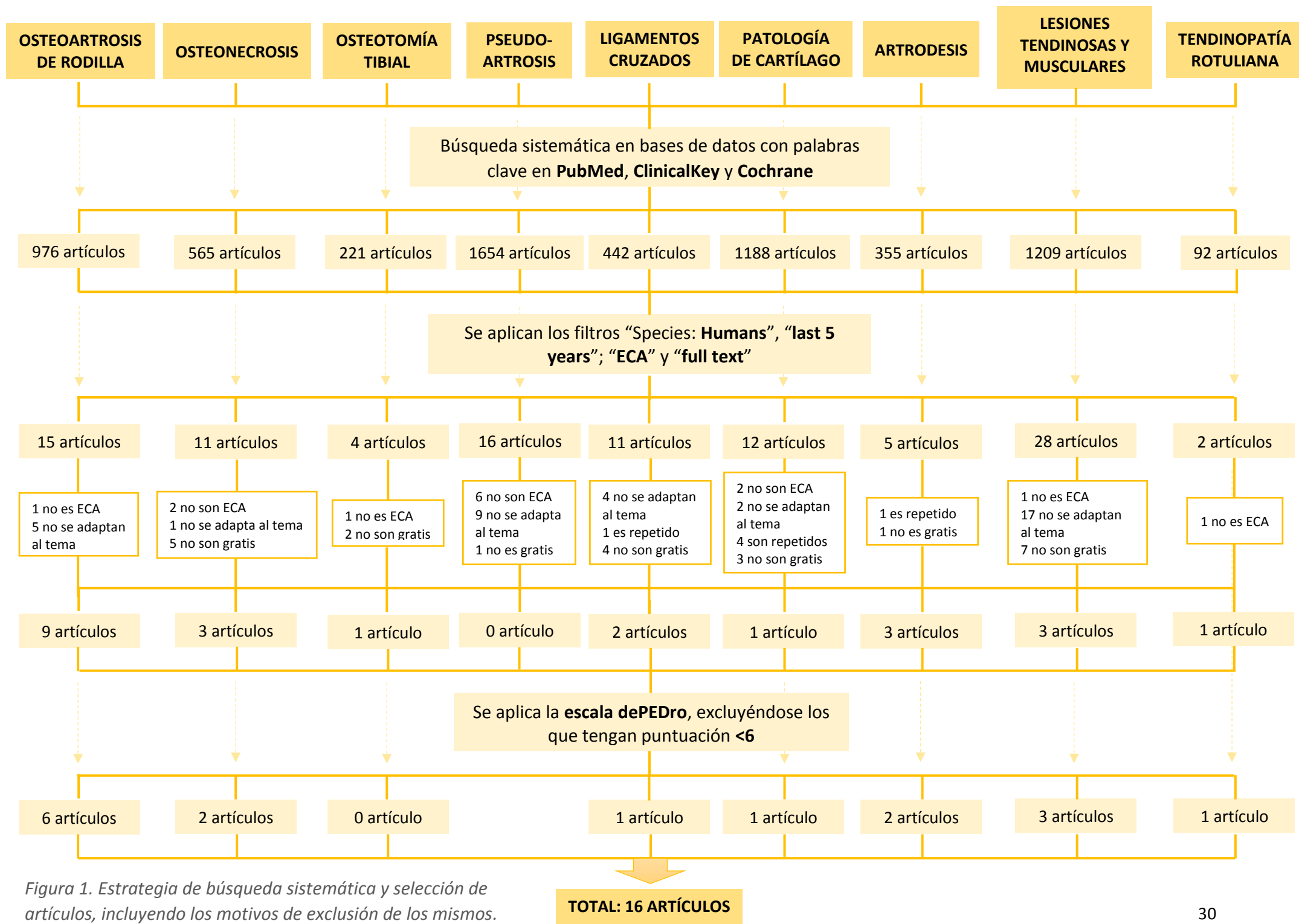


Figura 1. Estrategia de búsqueda sistemática y selección de artículos, incluyendo los motivos de exclusión de los mismos.

8. DISCUSIÓN

Los artículos revisados investigan la efectividad y seguridad de la terapia con células madre mesenquimales y su aplicación en diversas patologías músculo-esqueléticas, tales como osteoartritis de rodilla⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾, osteonecrosis de la cabeza del fémur⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾, osteotomía tibial, retardo en la consolidación, rotura de ligamento cruzado anterior⁽¹⁹⁾, degeneración condral⁽²¹⁾, artrodesis⁽²³⁾⁽²⁴⁾, lesiones tendinosas y musculares⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾ y tendinopatía rotuliana⁽²⁸⁾.

En relación a la metodología seguida en el trabajo, diversas variables pueden producir limitaciones en los estudios, como son: pequeño tamaño muestral con el que cuentan muchos de los artículos analizados, pérdida de sujetos durante la investigación o la falta de enmascaramiento tanto de los pacientes como de los terapeutas; para disminuir todos estos sesgos en la medida de lo posible, se han aplicado estrictos criterios de selección, entre ellos el análisis mediante la escala de PEDro, excluyendo todos aquellos estudios que obtuvieran una puntuación menor a 6. Así, se analizaron finalmente 16 ensayos clínicos aleatorizados de las bases de datos PubMed, Cochrane y Clinical-Key.

Sin embargo, esta revisión tuvo otras limitaciones; por ejemplo, solo fueron incluidos en la misma ensayos clínicos aleatorizados y controlados, publicados en los últimos 5 años. Como criterio de inclusión se seleccionó también el idioma, obteniendo así resultados únicamente en castellano e inglés, perdiendo algunos en otras lenguas.

Con esta revisión, podemos esclarecer que los estudios respecto a la consolidación de osteotomías tibiales, pseudoartritis óseas y tendinopatías rotulianas son muy limitados y no concluyentes, con lo que no disponemos de evidencia suficiente para elaborar conclusiones respecto a la terapia con MSCs.

En el campo de la gonartrosis avanzada es en el que más evidencia científica existe. De momento, según diversos estudios⁽¹⁰⁾⁽¹⁴⁾, podemos afirmar que la inyección intraarticular de las mismas es segura y bien tolerada. Además, con un nivel de evidencia II, parece que su uso es superior en el alivio de la clínica, respecto al placebo⁽¹¹⁾ y a la inyección de ácido hialurónico⁽¹²⁾. Sin embargo, la inyección intraarticular empleada por Delgado-Enciso I. et al.⁽⁸⁾, no demostró diferencias significativas en comparación con la artroplastia.

Los estudios realizados para la osteonecrosis de la cabeza del fémur, parecen orientar hacia la eficacia de la implantación de MSCs en las primeras etapas de la misma, estimulando la regeneración del hueso necrótico; sin embargo, el ensayo realizado por Ciapetti G. et al. (2016)⁽¹⁵⁾ reflejaba la posible coexistencia de otros factores extrínsecos añadidos, que provocaban una gran variabilidad de respuesta, requiriendo estudios más amplios para esclarecerlos.

Wang Y. et al (2017)⁽¹⁹⁾, demostró la seguridad de la inyección de MSCs tras la reconstrucción de LCA, obteniendo unos resultados preliminares que parecen evidenciar la mejoría clínica y el retraso de la degeneración estructural articular tras la intervención.

En cuanto a la degeneración condral de rodilla, parece que la terapia con MSCs ha demostrado potencialmente la aceleración de su regeneración, justificando con ello la ampliación de los estudios para obtener resultados con más evidencia científica.

En la consolidación de una artrodesis, la terapia con MSCs ha demostrado, con un nivel de evidencia I⁽²⁴⁾, que disminuyen la incidencia de pseudoartrosis en comparación con aloinjerto, tanto a nivel subtalar, como en la artrodesis de columna posterolateral.

Finalmente, en lo que al tratamiento de lesiones musculares y tendinosas se refiere, las MSCs han demostrado, con un nivel de evidencia I, ser seguras y eficaces en el tratamiento de epicondilitis crónica⁽²⁷⁾. Asimismo, se objetiva mejoría clínica en tendinopatía aquilea recalcitrante; Usueli F. G. et al. (2018)⁽²⁶⁾, realizaron un estudio con dos grupos de pacientes, analizando la inyección de plasma rico en plaquetas (PRP) y de fracción vascular estromal (FVS), demostrando su eficacia y seguridad en ambos grupos, aunque con resultados clínicos más rápidos en el segundo. No se obtuvieron resultados con conclusiones válidas en el tratamiento y regeneración de lesiones musculares.

9. CONCLUSIONES.

Las investigaciones en la terapia con MSCs en las diversas patologías músculo-esqueléticas son muy limitadas, pero los resultados esperanzadores, por lo que deben ser realizadas futuras investigaciones.

Se puede concluir que su empleo es eficaz y seguro, con un nivel de evidencia II, para la mejoría clínica de la **gonartrosis avanzada**, en comparación con placebo y ácido hialurónico; no así, respecto a artroplastia, con la que no parecen existir diferencias significativas respecto a la mejoría clínica.

Esta terapia también ha demostrado acelerar potencialmente la regeneración de **defectos condrales aislados en la rodilla**, aunque se requieren estudios más amplios para sacar conclusiones más certeras.

Con un nivel de evidencia I, se puede recomendar la aplicación de MSCs tras la realización de **artrodesis subtalar o posterolateral** para mejorar la consolidación de las mismas y disminuir la incidencia de pseudoartrosis.

Se ha demostrado también su utilidad en la mejoría clínica de **epicondilitis crónica y tendinopatía aquilea recalcitrante** (nivel de evidencia I), esta última introduciendo como novedad la aplicación de fracción vascular estromal (FVS).

La seguridad y eficacia de las MSCs en **osteonecrosis y reparación de LCA**, parecen evidentes y los resultados de los diferentes estudios orientan a líneas futuras de investigación muy prometedoras, que justifican la ampliación de la investigación en este campo.

Por último, respecto a la **consolidación de osteotomías tibiales, pseudoartrosis óseas y tendinopatía rotuliana**, los estudios son muy limitados y no concluyentes, con lo que no disponemos de evidencia suficiente para elaborar conclusiones respecto a la utilización de la terapia con MSCs. Se necesitan estudios a nivel experimental que puedan respaldar y recomendar la utilización de la terapia celular para la consolidación ósea.

ANEXO

Grado de evidencia	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)
	1c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación.
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (<80% seguimiento).
	2c	Investigación de resultados en salud.
	3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	3b	Estudios de casos y controles individuales.
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.

*Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo (–) al nivel de evidencia que corresponda, y la recomendación que se deriva es una D.

Tabla 11. Niveles de evidencia científica y recomendaciones para la práctica clínica según la Agency for Healthcare Research and Quality.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stoddart MJ. Mesenchymal Stem Cells as a Source of Repair Cytokines: Mesenchymal Stem Cells as the Conductor. JAAOS - J Am Acad Orthop Surg. julio de 2015;23(7):452.
2. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 1 de enero de 2006;8(4):315-7.
3. Berebichez-Fridman R, Gómez-García R, Granados-Montiel J, Berebichez-Fastlicht E, Olivos-Meza A, Granados J, et al. The Holy Grail of Orthopedic Surgery: Mesenchymal Stem Cells—Their Current Uses and Potential Applications. Stem Cells Int [Internet]. 2017 [citado 20 de noviembre de 2019];2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5494105/>
4. Hernigou P, Homma Y, Flouzat-Lachaniette C-H, Pognard A, Chevallier N, Rouard H. Cancer Risk Is Not Increased in Patients Treated for Orthopaedic Diseases with Autologous Bone Marrow Cell Concentrate: J Bone Jt Surg-Am Vol. diciembre de 2013;95(24):2215-21.
5. Nancarrow-Lei R, Mafi P, Mafi R, Khan W. A Systemic Review of Adult Mesenchymal Stem Cell Sources and their Multilineage Differentiation Potential Relevant to Musculoskeletal Tissue Repair and Regeneration. Curr Stem Cell Res Ther. 2017;12(8):601-10.
6. Freitag J, Ford J, Bates D, Boyd R, Hahne A, Wang Y, et al. Adipose derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of isolated knee chondral lesions: design of a randomised controlled pilot study comparing arthroscopic microfracture versus arthroscopic microfracture combined with postoperative mesenchymal stem cell injections. BMJ Open. diciembre de 2015;5(12):e009332.
7. Freitag J, Bates D, Wickham J, Shah K, Huguenin L, Tenen A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. Regen Med. marzo de 2019;14(3):213-30.
8. Delgado-Enciso I, Paz-Garcia J, Valtierra-Alvarez J, Preciado-Ramirez J, Almeida-Trinidad R, Guzman-Esquivel J, et al. A phase I-II controlled randomized trial using a promising novel cell-free formulation for articular cartilage regeneration as treatment of severe osteoarthritis of the knee. Eur J Med Res. diciembre de 2018;23(1):52.
9. Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-Moltó F, Núñez-Córdoba JM, López-Elío S, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: long-term follow up of a multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). J Transl Med. diciembre de 2018;16(1):213.

10. Gupta PK, Chullikana A, Rengasamy M, Shetty N, Pandey V, Agarwal V, et al. Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeucel®): preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint. *Arthritis Res Ther*. diciembre de 2016;18(1):301.
11. Emadedin M, Labibzadeh N, Liastani MG, Karimi A, Jaroughi N, Bolurieh T, et al. Intra-articular implantation of autologous bone marrow–derived mesenchymal stromal cells to treat knee osteoarthritis: a randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial. *Cytotherapy*. octubre de 2018;20(10):1238-46.
12. Louis ML, Magalon J, Jouve E, Bornet CE, Mattei JC, Chagnaud C, et al. Growth Factors Levels Determine Efficacy of Platelets Rich Plasma Injection in Knee Osteoarthritis: A Randomized Double Blind Noninferiority Trial Compared With Viscosupplementation. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. mayo de 2018;34(5):1530-1540.e2.
13. Koh Y-G, Kwon O-R, Kim Y-S, Choi Y-J, Tak D-H. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells With Microfracture Versus Microfracture Alone: 2-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. enero de 2016;32(1):97-109.
14. Shadmanfar S, Labibzadeh N, Emadedin M, Jaroughi N, Azimian V, Mardpour S, et al. Intra-articular knee implantation of autologous bone marrow–derived mesenchymal stromal cells in rheumatoid arthritis patients with knee involvement: Results of a randomized, triple-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical trial. *Cytotherapy*. abril de 2018;20(4):499-506.
15. Ciapetti G, Granchi D, Fotia C, Savarino L, Dallari D, Del Piccolo N, et al. Effects of hypoxia on osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells used as a cell therapy for avascular necrosis of the femoral head. *Cytotherapy*. septiembre de 2016;18(9):1087-99.
16. Tabatabaee RM, Saberi S, Parvizi J, Mortazavi SMJ, Farzan M. Combining Concentrated Autologous Bone Marrow Stem Cells Injection With Core Decompression Improves Outcome for Patients with Early-Stage Osteonecrosis of the Femoral Head: A Comparative Study. *J Arthroplasty*. septiembre de 2015;30(9):11-5.
17. Hernigou P, Dubory A, Homma Y, Guissou I, Flouzat Lachaniette CH, Chevallier N, et al. Cell therapy versus simultaneous contralateral decompression in symptomatic corticosteroid osteonecrosis: a thirty year follow-up prospective randomized study of one hundred and twenty five adult patients. *Int Orthop*. julio de 2018;42(7):1639-49.
18. Kim YS, Chung PK, Suh DS, Heo DB, Tak DH, Koh YG. Implantation of mesenchymal stem cells in combination with allogenic cartilage improves cartilage regeneration and clinical outcomes in patients with concomitant high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 23 de septiembre de 2019;

19. Wang Y, Shimmin A, Ghosh P, Marks P, Linklater J, Connell D, et al. Safety, tolerability, clinical, and joint structural outcomes of a single intra-articular injection of allogeneic mesenchymal precursor cells in patients following anterior cruciate ligament reconstruction: a controlled double-blind randomised trial. *Arthritis Res Ther.* diciembre de 2017;19(1):180.
20. Zhang C, Pan J, Chen J-D, Zhang Y, Gu P, Lin X, et al. The Effect of Cartilage Fragments on Femoral Tunnel Widening After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Prospective Randomized Controlled Study. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* julio de 2018;34(7):2218-27.
21. Akgun I, Unlu MC, Erdal OA, Ogut T, Erturk M, Ovali E, et al. Matrix-induced autologous mesenchymal stem cell implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation in the treatment of chondral defects of the knee: a 2-year randomized study. *Arch Orthop Trauma Surg.* febrero de 2015;135(2):251-63.
22. Coetzee JC, Myerson MS, Anderson JG. The Use of Allostem in Subtalar Fusions. *Foot Ankle Clin.* diciembre de 2016;21(4):863-8.
23. Hart R, Komzák M, Okál F, Náhlík D, Jajtner P, Puskeiler M. Allograft alone versus allograft with bone marrow concentrate for the healing of the instrumented posterolateral lumbar fusion. *Spine J.* julio de 2014;14(7):1318-24.
24. Myerson CL, Myerson MS, Coetzee JC, Stone McGaver R, Giveans MR. Subtalar Arthrodesis with Use of Adipose-Derived Cellular Bone Matrix Compared with Autologous Bone Graft: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *J Bone Jt Surg.* noviembre de 2019;101(21):1904-11.
25. Lamas JR, García-Fernández C, Tornero-Esteban P, Lópiz Y, Rodríguez-Rodríguez L, Ortega L, et al. Adverse effects of xenogenic scaffolding in the context of a randomized double-blind placebo-controlled study for repairing full-thickness rotator cuff tears. *Trials.* diciembre de 2019;20(1):387.
26. Usulli FG, Grassi M, Maccario C, Vigano' M, Lanfranchi L, Alfieri Montrasio U, et al. Intratendinous adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) injection provides a safe, efficacious treatment for Achilles tendinopathy: results of a randomized controlled clinical trial at a 6-month follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* julio de 2018;26(7):2000-10.
27. Lee SY, Kim W, Lim C, Chung SG. Treatment of Lateral Epicondylitis by Using Allogeneic Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: A Pilot Study: Allogeneic ASC for Treating Lateral Epicondylitis. *STEM CELLS.* octubre de 2015;33(10):2995-3005.
28. Rodas G, Soler R, Balias R, Alomar X, Peirau X, Alberca M, et al. Autologous bone marrow expanded mesenchymal stem cells in patellar tendinopathy: protocol for a phase I/II, single-centre, randomized with active control PRP, double-blinded clinical trial. *J Orthop Surg.* diciembre de 2019;14(1):441.